

Cambios en la actividad cerebral en el envejecimiento normal en una tarea con interferencia, valorados mediante magnetoencefalografía

Changes in brain activity in normal aging in an interference task tested by magnetoencephalography

Solesio E., Maestú F., Campo P., Capilla A., Mangas B., González-Marqués J., Ortiz, T.

Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego
Universidad Complutense de Madrid

RESUMEN

La presentación de estímulos que interfieren en el mantenimiento de una información previa dificulta el reconocimiento posterior de ésta. La resistencia a la interferencia disminuye en el envejecimiento normal, aspecto que se traduce en una peor ejecución de tareas que comprometen a la memoria operativa y que podría estar relacionado con una disfunción ejecutiva. Nuestro objetivo consistió en comprobar si la realización de una tarea de reconocimiento con interferencia activa, producía cambios en los patrones de activación cerebral con respecto a la presentación de otra con interferencia pasiva, en una muestra de veinte ancianos sanos y medido con magnetoencefalografía. Los resultados mostraron la presencia de una mayor activación en la condición de interferencia activa en las regiones mediales temporales, corteza visual, y región ventral anterior durante los primeros 400 milisegundos en el hemisferio izquierdo y únicamente en el derecho para la corteza visual, mientras que en la condición de interferencia pasiva, se obtuvo una mayor activación en la región ventral anterior durante los 700-800 milisegundos en el hemisferio izquierdo. Todo ello sugiere que la presentación de estos dos tipos de interferencia, activa y pasiva, modula los patrones de activación fronto-temporales en el envejecimiento normal.

Palabras clave:

Resistencia a la interferencia, memoria operativa, disfunción ejecutiva, magnetoencefalografía, interferencia activa, interferencia pasiva.

ABSTRACT

The presentation of stimuli interfering with the maintenance of previous information makes difficult the subsequent recognition of it. The interference resistance decreases in normal aging, which is evidenced as a worse performance in tasks affecting working memory and that could be related to an executive dysfunction. Our aim was to establish if performing a recognition task under active interference conditions caused changes in brain activation patterns from the performance of another task under passive interference conditions in a sample of 20 healthy elderly patients, measured with magnetoencephalography. The results evidenced the presence of a greater activation under active interference conditions in the medial temporal regions, visual cortex and anterior ventral area in the first 400 milliseconds in the left hemisphere and only in the right hemisphere for the visual cortex, while under passive interference conditions, a greater activation was obtained in the anterior ventral region during the 700-800 milliseconds in the left hemisphere. All of this suggests that the presentation of both types of interference, active and passive, modulates the fronto-temporal activation patterns in normal aging.

Key words:

Interference resistance, working memory, executive dysfunction, magnetoencephalography, active interference and passive interference.

MAPFRE MEDICINA, 2007; 18 Supl. I: 3-8

Correspondencia:

E. Solesio, Centro de Magnetoencefalografía Dr. Pérez Modrego,
Facultad de Medicina. Universidad Complutense. 28040 Madrid.

Beca de investigación de FUNDACIÓN MAPFRE

INTRODUCCIÓN

Los sistemas de memoria

La memoria es uno de los procesos cognitivos que mayores alteraciones sufre con la edad. Para la mayoría de los autores, se trata de un sistema complejo formado por diferentes módulos interdependientes y portadores tanto de sustratos neurales, como de correlatos cognitivos (1). Desde un punto de vista funcional, se lleva a cabo una interacción entre mecanismos de adquisición, mantenimiento y recuperación regidos mediante ciertas reglas de funcionamiento (2).

Podemos clasificar distintos tipos: En primer lugar, los registros sensoriales, dentro de los cuales se encuentran la memoria icónica y la ecoica (3).

La información procedente de los registros sensoriales, pasa al almacén a corto plazo, sistema encargado, tanto de la retención inmediata de la información, como del procesamiento activo de la misma. Centrándonos en este segundo aspecto, cobra especial relevancia la memoria operativa, entendida como un sistema que retiene y manipula temporalmente la información (4).

Por último tenemos la memoria a largo plazo, que se caracteriza por tener una disponibilidad ilimitada, aunque la información no esté siempre accesible.

Existen tres regiones cerebrales estrechamente relacionadas con los procesos mnésicos. La primera, es el sistema mesial del lóbulo temporal compuesto por la formación hipocámpica, la corteza del giro parahipocámpico y la corteza peririnal. El segundo, las estructuras corticales, fundamentalmente, las áreas prefrontales y las regiones anteriores del lóbulo temporal. El tercero, las estructuras diencefálicas de la línea media que comprenden los núcleos mamilares y los núcleos talámicos anteriores y mediodorsales (5).

Memoria operativa y funciones ejecutivas: su implicación en el control de la interferencia

La memoria operativa es un gestor de recursos mnésicos limitados, por lo que la entrada de información nueva puede interferir sobre aquella con la que se estaba trabajando previamente, fenómeno denominado interferencia retroactiva,

que puede resultar normal en población joven y anciana, pero que se acentúa en personas con disfunciones cognitivas (6).

Es uno de los factores que más contribuyen a un bajo rendimiento mnésico en el envejecimiento. La resistencia a la interferencia es un mecanismo de control que requiere la actuación de las funciones ejecutivas, término con el que nos referimos a todas aquellas actividades complejas necesarias para planificar, iniciar, inhibir y flexibilizar nuestra conducta y que involucran a la corteza prefrontal. Se sabe que dicha corteza es una de las estructuras cerebrales que muestra mayor afección como consecuencia del envejecimiento (7), por lo que resulta lógico que los ancianos muestren más dificultades a la hora de poner en marcha tales mecanismos de control. Pese a haber discrepancias conceptuales entre estos dos términos, funciones ejecutivas y memoria de trabajo, la existencia de una relación entre ellas es universalmente reconocida (8).

Mientras que la codificación y manipulación de la información depende preferentemente de la corteza prefrontal dorsolateral, el mantenimiento se relaciona con la región dorsolateral y ventromedial (9).

OBJETIVOS

Nuestro estudio se centra en el envejecimiento normal que no cursa con ninguna patología neurológica ni psiquiátrica específica, pero en el que se produce un declive de ciertas funciones cognitivas.

- El objetivo principal es esclarecer si la causa fundamental de olvido en el envejecimiento se debe a una dificultad mnésica o a una disfunción ejecutiva por falta de control sobre la interferencia.
- Identificar patrones espacio-temporales de actividad magnética cerebral con la presentación de dos condiciones experimentales (interferencia activa y pasiva) valorado mediante magnetoencefalografía.
- Establecer si existen diferencias entre dichos patrones según la condición experimental en la que nos encontremos.

- La evaluación neuropsicológica se llevó a cabo para demostrar que la muestra seleccionada cumplía los criterios de inclusión. En un futuro, se realizará un análisis de los resultados obtenidos para trazar perfiles neuropsicológicos y comprobar su coherencia con los resultados obtenidos mediante la MEG.

MATERIAL Y MÉTODO

Sujetos

Inicialmente se seleccionó una muestra de 31 sujetos sin antecedentes médico-psiquiátricos, aspecto que se valoró mediante la aplicación de una Entrevista inicial semi-estructurada, la Escala de Depresión Geriátrica de Yesavage Reducida y el Mini Examen Cognoscitivo.

Criterios de exclusión:

1. Diagnóstico psiquiátrico descrito por el DSM-IV-TR.
2. Presencia de enfermedades médicas, de tipo, epilepsia, narcolepsia, diabetes o cardiopatías.
3. Obtención una puntuación superior a 5 en la GDS reducida.
4. Obtención una puntuación inferior a 28 en el MEC.
5. Presencia de fuentes de ruido exterior durante el registro de la actividad magnética con la MEG.
6. Presencia de fuentes de ruido intraindividuales durante el registro con la MEG, por ejemplo, prótesis dentales fijas.

11 de los 31 sujetos iniciales tuvieron que ser descartados por cumplir alguno de los criterios de exclusión. La muestra definitiva estuvo compuesta por 20 sujetos, 3 hombres y 17 mujeres, todos ellos pertenecientes a la Universidad para mayores de la UCM. La media de edad fue de 64.30 años (desviación típica de 4.97 años).

Evaluación Neuropsicológica

Se llevó en una sesión de una hora y media de duración. Pruebas aplicadas:

- Escala de Memoria de Wechsler-III (WMS-III):
 - Memoria Lógica I.
 - Letras y números.

- Memoria Lógica II.
- Cubos de Corsi.
- Escala de Inteligencia de Wechsler para Adultos, 3ª Edición (WAIS-III):
 - Dígitos.
 - Clave de números.
- Boston Naming Test (BNT).
- Test de fluidez verbal (FAS).
- Test de clasificación de tarjetas de Wisconsin (WCST).
- Trail Making Test (TMT).
- Test de colores y palabras (STROOP).

Magnetoencefalografía

Se trata de una técnica de neuroimagen funcional que mide la actividad magnética dendrítica postsináptica de las neuronas piramidales que constituyen la corteza cerebral, con una resolución temporal de milisegundos y espacial de milímetros.

En el presente trabajo, los registros se llevaron a cabo mediante un magnetoencefalógrafo de 148 canales (Magnes 2500, 4-D Neuroimaging, Inc., San Diego, CA) capaz de medir la actividad magnética generada en toda la convexidad craneal. Se aplicó un filtro de paso de banda entre 0.1 y 50 Hz para eliminar posibles fuentes de ruido y la señal fue digitalizada en ventanas de 1000 ms (tasa de muestreo de 254 Hz.), incluyendo 150 ms preestímulo. Los estímulos fueron valorados de manera individual para rechazar aquellos que se encontraban artefactados. Las fuentes de actividad magnética fueron analizadas en función del Modelo «Single equivalent current dipole» y se ajustaron cada 4ms utilizando un algoritmo no lineal de Levenberg-Marquardt (10).

Estos datos fueron fusionados con la correspondiente resonancia magnética potenciada en T1 y adquirida en 3D.

Las variables contempladas con la MEG fueron:

- Áreas corticales.
- Número de dipolos por área por ventana temporal.

Condiciones y diseño experimental

Se establecieron dos grupos experimentales. Los sujetos realizaban una tarea de memoria a la vez que realizábamos el registro con MEG:

- Condición de interferencia activa (N=10). Se presentaban series de 4 letras (alta carga) a memorizar. Tras un intervalo de tiempo (2-3 segundos), se le proponía al sujeto que verificase una operación aritmética simple (suma de tipo: $3+3=7$), pulsando un botón si dicha operación era correcta u otro si era incorrecta. Pasados 2 segundos, debía realizar una tarea de reconocimiento: se presentaban dos letras de manera secuencial y debía decidir si cada una de ellas había sido memorizada en la fase previa o no, para ello, pulsaba de nuevo un botón u otro.
- Condición de interferencia pasiva (N=10). Exactamente igual que la anterior, con la salvedad de que el participante no debía resolver ninguna operación aritmética. Para poder controlar la variable de presentación de números, se mostraba: $0+0=0$, que, por supuesto, no debía valorar.

Nuestro análisis se ha centrado, en ambas condiciones, en la actividad cerebral registrada durante la tarea de reconocimiento.

Estadística

Para la realización del análisis de datos se utilizó el Paquete Estadístico SPSS.

Nuestro diseño experimental es un modelo lineal AxBxC con medidas repetidas en B y en C.

- Variable Inter-sujetos (A) = Interferencia. Constante de dos niveles:
 - Activa (1).
 - Pasiva (2).
- Variables intra-sujetos:
 - Hemisferio (B). Dos niveles:
 - Izquierdo (1).
 - Derecho (2).
- Latencia (C). 10 niveles: 0-100 ms (1), 100-200 ms (2)...900-1000 ms (10).

La estadística se realizó teniendo en cuenta todas las latencias en un mismo análisis de varianza. Se llevó a cabo una reagrupación de las distintas áreas anatómicas y funcionalmente relacionadas y se utilizó un nivel de significación $p < .05$. Se analizaron los efectos de cada uno de los factores por separado, las interacciones do-

bles y las triples con el fin de encontrar alguna diferencia significativa. En caso de que así fuera, realizamos además una prueba T.

RESULTADOS

Se aprecia una triple interacción en la condición de interferencia activa en las siguientes áreas:

- Regiones mediales del lóbulo temporal ($F_{9,162}=2.104$; $p=.032$), concretamente en el hemisferio izquierdo, en la latencia temporal de 100 a 200 ms ($t_{18}=2.872$; $p=.010$); (Figura 1).

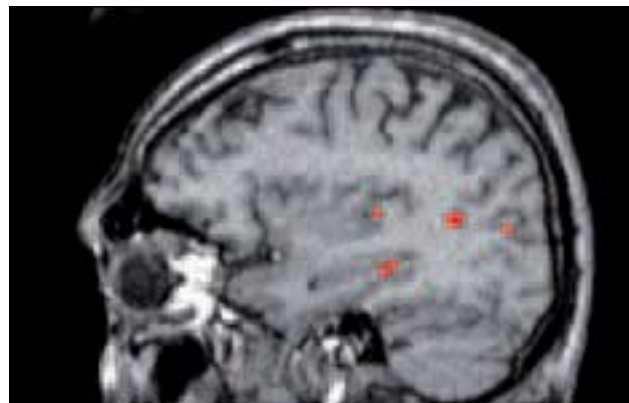


Fig. 1. Activación de regiones mediales del lóbulo temporal izquierdo en latencias tempranas (100-200 ms) en la condición de interferencia activa.

- Corteza visual ($F_{9,162}=1.889$; $p=.057$). Se observa un incremento del número de dipolos en el hemisferio izquierdo en la ventana temporal de 100-200ms ($t_{18}=2.358$; $p=.003$) y en el hemisferio derecho durante los 100 primeros milisegundos ($t_{18}=2.236$; $p=.038$).
- Región prefrontal ventral anterior ($F_{9,162}=2.913$; $p=.003$). Obtenemos un incremento de la actividad cerebral en el hemisferio izquierdo en la condición de interferencia activa en la latencia de 300-400ms ($t_{18}=2.195$; $p=.045$) (Figura 2).

Observamos una triple interacción en la condición de interferencia pasiva en las siguientes áreas:

- Región prefrontal ventral anterior ($F_{9,162}=2.913$; $p=.003$), en el hemisferio izquierdo en la latencia de los 700 a 800 ms ($t_{18}=-2.399$, $p=.027$) (Figura 3).

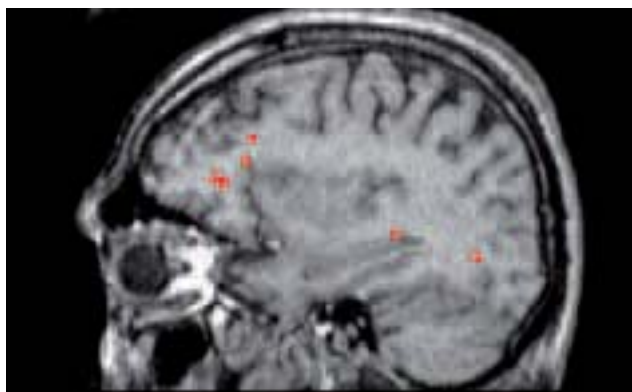


Fig. 2. Activación de la región prefrontal ventral anterior izquierda en latencias medias (300-400 ms) en la condición de interferencia activa.



Fig. 3. Activación de la región prefrontal ventral anterior izquierda en latencias tardías (700-800) ms en la condición de interferencia pasiva.

CONCLUSIONES

Este estudio ha revelado importantes hallazgos de gran utilidad, tanto para comprender mejor las causas del deterioro mnésico en el anciano, como para la realización de posible plan de intervención.

Podemos afirmar que la presentación de interferencia durante la fase de mantenimiento en una tarea de reconocimiento, da lugar a cambios en el patrón de activación cerebral. Obtenemos una mayor actividad, en la condición de interferencia activa, en las regiones mediales del lóbulo temporal, corteza visual y región prefrontal ventral anterior. Únicamente encontramos un mayor número de de dipolos en la condición de interferencia pasiva en esta última región en una latencia concreta.

Los efectos se producen en ventanas temporales específicas, lo que demuestra que se trata de sucesos cognitivos concretos, no de una actividad mantenida.

Las primeras regiones a resaltar son las mediales del lóbulo temporal. Se observa un incremento del número de dipolos en la condición de interferencia activa en latencias tempranas (100-200 ms) del hemisferio izquierdo. Estudios previos (8) han demostrado que, durante la fase de interferencia, se produce un incremento del flujo sanguíneo cerebral en dichas regiones, lo que evidencia que tales estructuras juegan un papel fundamental en la reorganización de esquemas y control de la estimulación entrante en el sistema cognitivo (11). El hecho de que las diferencias se produzcan en latencias tempranas, indica que el Hipocampo cobra un papel determinante en las etapas iniciales del procesamiento de la información como sistema de recuperación de un esquema previamente memorizado (12) y dentro de una red de control de interferencia.

En la corteza visual, aparece un aumento de la actividad magnética en el hemisferio izquierdo, durante la ventana temporal de los 100 a 200 ms y en el hemisferio derecho, durante los 100 primeros milisegundos.

La región prefrontal ventral anterior muestra una mayor activación en la condición de interferencia activa en el hemisferio izquierdo durante los 300-400 ms., mientras que aparece mayor actividad magnética en la condición de interferencia pasiva en latencias tardías (700-800 ms). Dicha región se ha relacionado con la selección de información semántica a largo plazo: para categorizar el valor funcional de un nuevo estímulo, del que se realiza un proceso de mantenimiento al dar una respuesta demorada, es necesario acceder a la información a largo plazo disponible sobre dicho estímulo.

Cabría esperar una activación dorsolateral que no hemos encontrado. Esto puede deberse a que tal activación está implicada en procesos de codificación, manipulación y mantenimiento de la información (9) y, en el presente estudio, hemos analizado el reconocimiento. Esperamos encontrar tales patrones de activación en posteriores estudios centrados en el análisis de los procesos de codificación (memorizar de entrada las cuatro letras

iniciales), manipulación (realización de la operación aritmética sencilla) y mantenimiento (continuar memorizando las letras) de la información.

De todo esto podríamos concluir la presencia de una red límbico-frontal, formada por regiones mediales del lóbulo temporal y región prefrontal ventral, que modula el control de la interferencia en el envejecimiento normal. Esto se encuentra en concordancia con la pérdida progresiva de funcionalidad en regiones prefrontales y mediales del lóbulo temporal (7), responsable de una disminución en la resistencia a la interferencia y por tan-

to, de dificultades en el mantenimiento de la información y en la recuperación posterior.

En resumen, la baja resistencia a la interferencia podría constituir una de las fuentes de olvido más importantes en el envejecimiento normal, lo cual lleva asociadas disfunciones ejecutivas y dificultades mnésicas. Por tanto, los programas de rehabilitación y estimulación de memoria, deberían centrarse en el entrenamiento de estrategias en el control de la interferencia para conseguir un mejor funcionamiento y adaptación de los ancianos a su ambiente.

Referencias bibliográficas

1. Tulving, E. How many memory systems are there? *American Psychologist* 1985a; 40: 385-398.
2. Sherry, D.F. y Schacter, D.L. The evolution of multiple memory systems. *Psychological review* 1987; 94: 439-454.
3. Ruiz-Vargas, J.M. Las memorias sensoriales, en *Psicología de la memoria*. Madrid: Alianza Editorial; 1998. p. 87-114.
4. Baddeley, A.D. y Hitch, G. Working memory. En G.A. Bower (Ed.): *The psychology of learning and motivation*, vol.8. New York Academic Press; 1974. p. 125-137.
5. Arellano, J. Neuroanatomía de la memoria. En Muñoz Céspedes, J.M. y Ruano, A. (Co): *Cerebro y memoria*. Madrid: Fundación MAPFRE; 2004. p. 69-105.
6. Baddeley, A.D. *Human memory: theory and practice* (rev.ed.). Hove. UK. Psychology Press; 1997.
7. Craik, F.I.M. y Grady, C.L. Aging, memory and frontal lobe functioning. En Knight, R.R. y Stuss, D.T. (Eds.): *Principles of frontal lobe function*. New York Oxford University Press; 2002. p. 528-540.
8. Gazzaley, A., Cooney, J.W., Rissman, J. y D'Esposito, M. Top-down suppression deficit underlies working memory impairment in normal aging. *Nature Neuroscience*, 2005; 8 (12): 1791-1795.
9. D'Esposito, M. y Postle, B.R. Working memory function in lateral prefrontal cortex. En Stuss, D.T. y Knight, R.T. (Eds.): *Principles of frontal lobe function*. New York. Oxford University Press; 2002. p. 541-560.
10. Ortiz, T., Fernández, A., Maestú, F., Amo, C. y Sequeira C. Fundamentos biofísicos, en *Magnetoencefalografía*. Madrid: Longares; 2001. p. 21-27.
11. Lepage, M., Habib, R., Cormier, H., Houle, S. y McIntosh, A.R. Neural correlates of semantic associative encoding in episodic memory. *Cognitive Brain Research* 2000; 9 (3): 271-280.
12. Knight, R.T. Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature* 1996; 383: (6597) 256-259.